Aus dem physiologischen Institut der Universität Zürich.

Über die Resorption

von

Schwermetallsalzen im Darm.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Universität Zürich

vorgelegt von

Catharina Fuchs, Moskau (Russland).

Genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Dr. J. Gaule.

ZÜRICH.
BUCHDRUCKEREI DES SCHWEIZ. GRÜTLIVEREINS.
1902.

Aus dem physiologischen Institut der Universität Zürich.

Über die Resorption

von

Schwermetallsalzen im Darm.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Universität Zürich

vorgelegt von

Catharina Fuchs, Moskau (Russland).

ACAD. LITTERAT. BIBL.

Genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Dr. J. Gaule.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549811_0029

Über die Resorption der Metallsalze im Darm.

Der Prozess der Resorption ist noch in mehr als einer Beziehung nicht verstanden, trotz der zahlreichen Bemühungen der letzten Zeit, den Vorgang, wenigstens für die resorbierende Membran par excellence, für die Darmschleimhaut aufzuklären. Aber weder sind alle resorbierenden Kräfte bekannt, noch die Resorptionswege. Sicher ist in Bezug auf jene, dass Filtration, Diffusion und Osmose allein nicht den Resorptionsprozess erklären, sondern dass auch das lebende Gewebe sich aktiv an dem Transport der gelösten Stoffe und ihres Lösungsmittels, des Wassers, beteiligt.[1])

I. Sicherlich werden die Fette durch die Epithelien hindurch resorbiert. Hauptsächlich durch *Heidenhain* sind ja die typischen, mikroskopischen Bilder der Fettresorption bekannt geworden, in denen man das Fett, durch Osmium geschwärzt, in den Zellen liegend findet. Ob es dorthin als neutrales Fett gelangt oder ob, was wahrscheinlicher ist, seine Spaltungsprodukte, Fettsäuren und Glycerin, die durch Fermentwirkung im Darmlumen entstanden sind, aufgenommen und innerhalb der Zellen erst zu Fett regeneriert werden, soll an dieser Stelle nicht entschieden werden. Fest steht jedenfalls, dass man das Fett innerhalb der Zellen liegend antrifft.

II. Für die Neutralsalze kann man es nach den Untersuchungen von *Höber*[2]) als erwiesen erachten, dass sie nicht die Zellen zu passieren vermögen, sondern dass sie interepithelial resorbiert werden.

---

[1]) *Heidenhain.* Pflügers Archiv. Bd. 56. S. 579. 1894. — *Reid.* Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Vol. 192. S. 211. 1900. — *Cohnheim.* Habilitationsschrift. München 1898.

[2]) Pflügers Archiv, Bd. 74, S. 246, 1899, und Bd. 86, S. 199, 1901.

Höbers Beweise basieren auf den folgenden Experimenten: Lässt man Stoffe der verschiedensten chemischen Natur, die alle den gleichen osmotischen Druck haben, durch den Darm eines Hundes resorbieren, so findet man, trotz der Gleichheit des osmotischen Verhaltens und auch unter Berücksichtigung der verschiedenen Diffusionsgeschwindigkeit der Stoffe, dass einige Lösungen wider Erwarten besonders rasch resorbiert werden, und zwar sind das die Lösungen derjenigen Stoffe, für die nach *Overtons*[1]) Untersuchungen ganz allgemein die Protoplasten durchgängig sind, während die langsamer resorbierten Lösungen Stoffe gelöst enthalten, die auf dem Diffusionswege in die lebenden Zellen nicht einzudringen vermögen. Danach scheint es, als ob die Epithelien des Darmes sich nicht anders verhalten als andere Zellen hinsichtlich ihrer Durchlässigkeit für Stoffe, und man muss annehmen, dass, wenn die nicht eindringenden Stoffe langsamer als die ersten resorbiert werden, das daran liegt, dass als Resorptionswege für jene bloss die Interepithelialräume offen stehen, während diese auch durch die Zellen selbst hindurch diffundieren können. Zu den nicht eindringenden Stoffen gehören sämtliche Neutralsalze, auch die Kohlenhydrate, von denen man darum ebenso wie von den Salzen annehmen muss, dass sie zwischen den Zellen ihren Weg finden; zu den eindringenden Stoffen gehören: Alkohol, Harnstoff, Glycerin. Positiv beweisen lässt sich die Stichhaltigkeit der Schlussfolgerung dadurch, dass man einerseits solche Farbstoffe resorbieren lässt, für die die Protoplasten im allgemeinen durchgängig sind — man findet diese dann bei mikroskopischer Durchmusterung innerhalb des Darmepithels —, anderseits solche Neutralsalze, die im stande sind, mit Farbstoffen unlösliche Verbindungen einzugehen. Man findet dann bei der Behandlung eines Darmes, der solche Salze zu resorbieren im Begriffe ist, mit den Farbstoffen, dass gefällte Niederschläge in den Interepithelialräumen entstehen,

[1]) Viertelsjahrschrift der Naturforschenden Gesellschaft in Zürich. 1899. S. 88.

in denen also offenbar die auf dem Resorptionswege befindlichen Salze zur Darstellung kommen.

III. Von den Eiweisskörpern resp. deren Spaltungsprodukten kennt man den Resorptionsweg nicht bestimmt. Man kann höchstens daraus, dass schon innerhalb der Darmwand die Peptone zu Eiweiss regeneriert zu werden scheinen, den Schluss ziehen, dass die Zellen beteiligt sind, indem sie intracellulär durch ein intracellulares Ferment die synthetische Regeneration des Eiweisses aus den Peptonen veranlassen.

IV. Der Satz von der interepithelialen Resorption der Salze erleidet in den Eisensalzen eine bekannte Ausnahme. Durch *Macallum, Hall, Hochhaus & Quincke* ist der bestimmte Nachweis geführt worden, dass man Eisen, das in organischer oder anorganischer Bindung Tieren eingeführt wird, in den Epithelien des Duodenums wiederfindet. Es erhebt sich die Frage, wie diese Ausnahme zu deuten ist. Um diese Deutung zu versuchen, ist es nötig, dass ich kurz auf den derzeitigen Stand der Eisenfrage eingehe.

Macallum[1]) kam als erster auf den Gedanken, zum Nachweis des Metalls die mikrochemische Methode anzuwenden und mit Ferrocyankaliumlösung unter Zusatz geringer Mengen von Salzsäure das Eisen als Berliner Blau im mikroskopischen Präparat nachzuweisen. Nach ihm und unabhängig von ihm verfuhren *Hall*[2]) und *Hochhaus & Quincke*[3]) in derselben Art, um den Verbleib des in den Organismus eingeführten Eisens zu untersuchen.

Dieselben Autoren bedienten sich noch einer zweiten, wegen des Fortfalls der Salzsäure indifferenteren Methode zum Nachweis des Eisens, nämlich der Behandlung des Darmes mit Schwefelammonium, um etwa vorhandenes Eisen in das grünschwarze Sulfid überzuführen. Am meisten eignet sich

[1]) The Journal of Physiology, 1894, Vol. XVI.
[2]) Du Bois-Reymonds Archiv f. Physiologie, 1896.
[3]) Archiv für experim. Pathologie 1896, Bd. 37.

zur Ausführung dieser Methode die von *Hall* angegebene Mischung:

Schwefelammonium	5 *ccm*
Alkohol absol.	70 „
Wasser	25 „
	100 *ccm*

Die nach den beiden Verfahren gewonnenen mikroskopischen Befunde stimmen bei den Autoren überein, so dass deren Resultate sämtlich im folgenden zusammengefasst werden können:

Behandelt man den Darm von Tieren, die mit gewöhnlicher Nahrung gefüttert wurden, nach ihrem Tode mit Ferrocyankalium-Salzsäurelösung, so findet man den Epithelsaum leicht und diffus gebläut, hie und da vereinzelte Eisenkörnchen im Epithel und Stroma der Zellen; die tiefern Schichten der Darmwand erweisen sich als eisenfrei.

Sehr spärlich ist der Eisengehalt im Dickdarm und Rectum; das Eisen liegt hier interglandulär nie in den Epithelien oder deren Lumen. Bei Behandlung der normalen Darmschleimhaut mit der Hall'schen Lösung erhält man kaum eine leichte Graufärbung.

Ganz anders gestaltet sich das Bild, wenn einige Milligramm Eisen in organischer oder anorganischer Bindung gegeben werden. Schon makroskopisch macht sich nach Behandlung mit Schwefelammon der Unterschied gegen das gewöhnliche Verhalten auf das Prägnanteste geltend. Die Duodenalschleimhaut erscheint von der Pylorusgrenze an tiefschwarz-grün gefärbt. Vom Beginn des Dünndarmes ab wird die Färbung immer blasser und fleckig und geht in die gelbgrüne und gelbliche Farbe der normalen Dünndarmschleimhaut über. Untersucht man die Duodenalschleimhaut mit der Lupe, so sieht man besonders die Zottenspitzen intensiv schwarz gefärbt; und mikroskopisch entdeckt man leicht im Protoplasma der Epithelien reichliche Körnchen von Schwefeleisen, die desto zahlreicher und grösser sind, je näher sie

dem äussern Zellenrande anliegen. Ihre Zahl in der Zelle beträgt oft 6—12, ihr Durchmesser höchstens und nur selten ein Mikron. Auch in der Flächenansicht der Epithelien ist die Anordnung dieser eisenhaltigen Körnchen zu erkennen.

Der Zellkern bleibt stets frei. Von den freien ins Darmlumen ragenden Zottenspitzen reicht die Reaktion bis in die Zottenthäler etwas hinein, überschreitet aber niemals die obere Zottenhälfte. Wo die Epithelien sich stark färben, da zeigt auch das Stroma der Zotten häufig, aber durchaus nicht immer, eine Grünfärbung nach Einwirkung des Ammoniumsulfids. Dieselbe ist an den äussern Begrenzungslinien des Stromas am intensivsten; sie ist meist diffus, nur ausnahmsweise so an gruppenweise gelagerte Körnchen gebunden, dass man diese als Leukocyten-Einschlüsse deuten kann. Aber nicht nur im Protoplasma drin, sondern auch in der Wand des centralen Zottenraumes finden sich Strecken, die mit schwarzen Körnchen dicht besetzt sind. *(Gaule)* [1]).

Infolge der vollen Resorption zeigen die Zotten dann oft ein klaffendes Lumen. Im Dünndarm verschwindet, wie schon gesagt, die Eisenreaktion allmählich. Aber im Dickdarm erscheint sie dann wieder; nun lehrt aber die mikroskopische Untersuchung, dass da das Eisen ganz anders lokalisiert ist, als im Duodenum. Dort gibt die Submucosa fast ausnahmslos die Eisenreaktion; das Eisen liegt in ihr teils in fixen, teils in Wanderzellen. Nur sehr selten zeigen auch die Epithelien des obern Dickdarms eine Eisenreaktion, bald in Form diffuser Grünfärbung, bald in Körnchen, nahe dem freien Zellenrande, und weniger auf der Kuppe der Schleimhaut, als gerade im Grund einer Falte. Man könnte zuerst vielleicht vermuten, dass es sich hier auch um eine Resorption handelt, aber, wie *Hofmann* [2]) richtig sagt, wäre es „an und für sich schon auffallend, und unwahrscheinlich, dass, nachdem die Eisenresorption im Dünndarm vollständig aufgehört hat, sich im Dick-

[1]) Deutsche medizinische Wochenschrift, 1896, Nr. 19.

[2]) Virchow's Archiv für pathol. Anatomie und Physiologie. 1898. Bd. 151.

darm dieser Vorgang nochmals, und zwar mit bedeutender Intensität wiederholt". Das ganze Bild und die Anordnung der Eisenkörnchen ist ja im Dickdarm absolut eine andere, als im Duodenum: „In diesem reichliche in Resorption begriffene Zottenepithelien, besonders an seinem obersten Abschnitte, dazu eisenbeladene Transportzellen im Innern der Zotte, oben zu Haufen gelagert, nach unten zu vereinzelt werdend und allmählich verschwindend — in jenem in der Submucoa und zwischen dem Grunde der Drüsen dichte, schwarzgrüne Haufen von eisenhaltigen Zellen, oft dicke, unregelmässige Placques bildend, nach oben zu immer im Bindegewebe, zwischen den völlig eisenfreien Drüsen gelagert." *(Hofmann)* [1]).

Schon *Quincke* [2]) hatte diesen Unterschied des mikroskopischen Bildes beobachtet und die Eisenkörnchen im Dickdarm als auf dem Wege der Ausscheidung befindlich erklärt. Letztere findet „durch die eisenhaltigen Leukocyten statt, die auch normal in der Submucosa des Dickdarms stets vorkommen, und denen wir auf verschiedenen Etappen von hier bis zum Epithel begegnen. Ein Teil dieser Leukocyten mag das Epithel direkt durchwandern, von andern mag das eisenhaltige Material zunächst an die Epithelien abgegeben und erst mit deren Abstossung wirklich ausgeschieden werden". *(Quincke & Hochhaus)* [3]). Für diese Ansicht spricht noch der Umstand, dass nach längerer Eisenfütterung der Eisengehalt der Submucosa im Cœcum und Dickdarm bedeutend grösser wird.

Ich habe schon erwähnt, dass die aufgenommenen Eisenkörnchen nicht nur in den Epithelien, sondern auch im centralen Zottenraum angetroffen werden; das weist darauf hin, dass die weitere Resorption, zum grössten Teil wenigstens, durch die Lymphbahnen stattfindet. *Gaule* [4]) konnte denn auch das

[1]) Ebenda.

[2]) Arch. für experim. Pathol. 1896. Bd. 37.

[3]) Ebenda.

[4]) Deutsche Medizin. Wochenschrift 1896, Nr. 24. „Nachweis des resorbierten Eisen im ductus thoracicus."

einverleibte Eisen im Chylus des ductus thoracicus nachweisen. Es war auffallend, wie sich die Lymphe verschieden verhielt; diejenige, welche vor der Einführung des Eisens und in der ersten halben Stunde nach letzterer gesammelt wurde, blieb klar auf Zusatz von Schwefelammonium. Die Probe aus der Zeit von 30—40 Minuten trübte sich mit Schwefelammonium und verfärbte sich grünlich bis bräunlich ohne Niederschlag. In der von 40—50 Minuten gesammelten Lymphe entstand nach einstündigem Stehen ein schwarzer Niederschlag, der einem feinen, flockigen Gerinnsel anhaftete, das anfangs in der Flüssigkeit flottierte, nach 24 Stunden sich zusammenballte und niedersenkte.

Die hier kurz referierten Folgen der Eisengabe an einem Organismus sind vollkommen unabhängig von der Form, in welcher das Eisen verabreicht wird. Mag man anorganische Salze, wie gelöstes Eisenchlorid, gefälltes Eisenoxydhydrat oder gefälltes Eisenphosphat geben, oder mag man eine Eisen-eiweissverbindung geben, Carniferrin, oder Ferratin, oder Eisenpeptone, oder so fest gebundenes Eisen, wie das in Hämatin oder Hämoglobin[1]) enthaltene: für den Erfolg ist das gleichgültig.[2])

Da nun aber in jedem Falle das resorbierte Eisen mit Schwefelammonium gleich leicht in den Epithelien nachgewiesen werden kann, so muss die Art der Eisenaufnahme aus dem Darmlumen auch ganz die gleiche sein, d. h. das in Hämatin und Hämoglobin fest enthaltene Eisen, das doch so fest gebunden ist, dass es mit dem Schwefelammonium nicht direkt nachgewiesen werden kann, muss erst im Darme frei gemacht

[1]) *Abderhalden.* Zeitschrift für Biologie, 1900, Nr. 39. „Die Resorption von Eisen, sein Verhalten im Organismus und seine Ausscheidung."

[2]) *Maccaluns.* The Journal of Physiology, 1894, Vol. XVI. — *Hall,* Du Bois-Reymonds Archiv für Physiologie, 1896. — *Hochaus* & *Quincke.* Archiv für experim. Pathologie. Bd. 37. 1896. — *Gaule.* Deutsche Medizin. Wochenschrift, 1896, Nr. 19. — *Hofmann.* Virchow's Archiv für pathol. Anatomie und Physiologie, 1898, Bd. 151. — *Abderhalden.* Zeitschrift für Biologie, 1900, Nr. 39.

werden. Es fragt sich nun, wie frei? Wird von dem Darm anorganisches Eisen, vielleicht Eisenchlorid, das durch die Wirkung der Magen-Salzsäure gebildet wurde, aufgenommen? Dann wäre nicht zu begreifen, warum im Gegensatz zu anderen anorganischen Salzen die Aufnahme durch die lebenden Epithelzellen erfolgen sollte. Oder befindet sich das Eisen in lockerer organischer Bindung, die durch Schwefelammonium leicht zu lösen ist?

Es wäre wohl möglich, dass das Eisen z. B. als Eisenalbuminat resorbiert würde, aus dem es ganz leicht abzuspalten ist. Diese Ansicht ist des öftern von den Autoren geäussert worden, und vielleicht liegt an dieser Bindung die intracellulare Resorption des Eisens. Vielleicht durchwandern die Eiweisskörper die Darmepithelien und schleppen das Eisen mit. Ein Versuch, den *Cloëtta*[1]) beiläufig erwähnt, spricht dafür. *Cloëtta* liess zwei Hunde 24 Stunden fasten, und gab dann dem einen in einem Brei von Stärke, Rohrzucker, Traubenzucker und Wasser 60 *mgr* Eisenchlorid, dem anderen dasselbe Kohlenhydratfutter und dazu 40 *mgr* Eisenlactat. Drei Stunden nach der Fütterung wurden die Hunde getötet, und ihr Darm mikroskopisch untersucht. Es zeigte sich, dass in den Duodenalzotten weder mit Ferrocyankalium, noch mit Schwefelammonium Eisenkörnchen darstellbar waren. Hier, wo eine eisenfreie Nahrung gegeben war, wo also dem Eisen die gewöhnliche Gelegenheit zur Albuminatbildung genommen worden war, hatte also keine Resorption des Eisens stattgefunden. Danach liess sich noch eher vermuten, dass an der Albuminatbildung die Resorption liegt, und dass darin auch die Ursache der intraepithelialen Resorption zu suchen ist.

Wenn diese Annahme richtig ist, dann konnte man vermuten, dass auch für andere Salze, deren Metallkomponente sich mit Eiweiss verbinden kann, das Eiweiss den Resorptionsweg bestimmt, dass also auch für andere Schwermetallsalze

[1]) Archiv für experim. Pathologie und Pharmakologie, 1898.

dieselbe Ausnahme in dem Modus der Resorption besteht, wie für das Eisen.

Diese Frage gab den Anlass zu den folgenden Experimenten:

Zur Untersuchung gelangten von Schwermetallsalzen, ausser den Eisenverbindungen, Verbindungen von Mangan, Cobalt, Nickel, Wismut, Antimon, Kupfer, Silber, Quecksilber und Blei. Diese Wahl wurde von dem Gesichtspunkte aus getroffen, dass, wenn es auf den mikroskopischen Nachweis der Metallsalze in der Darmwand ankam, der Nachweis als Sulfid in der Art, wie ihn *Hall* geführt hat, am einfachsten gelingt. Wie das Eisen geben die Salze der genannten Schwermetalle sämtlich dunkel-gefärbte und darum leicht sichtbare Sulfide mit der einzigen Ausnahme des Mangans. Indessen musste gerade dieses mit in den Kreis der Untersuchungen gezogen werden, da es in vielfacher Hinsicht dem Eisen chemisch ähnlich, auch in physiologischer Beziehung am ehesten ein diesem analoges Verhalten zeigen konnte, wie das übrigens des öftern vermutet worden ist, und auch experimentel zu beweisen mehrfach versucht wurde.

Sämtliche Experimente wurden an weissen Mäusen ausgeführt. Meine Methodik war die folgende.

Beschreibung der Versuche.

Die Tiere wurden meistenteils paarweise, manchmal zu drei oder vier, in Glasglocken gesetzt, die von oben mit Glasplatten bis auf einen schmalen Spalt zugedeckt waren. Auf dem Boden der Käfige lag reine chirurgische Verbandwatte, in die sich die Tiere mit Behagen einhüllten und daraus Nester bauten. Die Glasglocken wurden jeden Morgen gereinigt, mit Wasser ausgewaschen, abgetrocknet, und frische Watte hineingelegt. Flüssige und feste Nahrung befand sich in zwei kleinen Porzellantigeln, die in Paraffin eingeschmolzen waren, so dass sie feststanden und von den Tieren nicht umgeworfen werden konnten. Der eine Tiegel enthielt trockenes Futter,

das mit dem Metallsalz versetzt war und dessen Zusammensetzung ich später beschreiben werde, der andere destilliertes Wasser, oder mit destilliertem Wasser zur Hälfte verdünnte Milch.

Bevor die Metallfütterung begann, gab ich jeder Maus eine Woche lang ein eisenfreies, oder mindestens äusserst eisenarmes Futter, damit etwaige aus der gewöhnlichen Nahrung stammende Eisenreste Zeit hätten, aus dem resorbierenden Epithel zu verschwinden. Es kam in meinen Versuchen nicht darauf an, jede Spur von Eisen aus diesem vorbereitenden Futter fern zu halten, wie es in *Halls* Interessen lag, der Mäuse längere Zeit vollkommen eisenfrei ernähren wollte. Mikroskopisch macht sich der Eisengehalt eines Futters nur dann deutlich geltend, wenn wägbare Eisenmengen auf einmal in den Organismus eingeführt werden. Es war deshalb nicht notwendig, mit der peinlichen Sorgfalt, die den *Hall'schen* Experimenten eigen ist, künstlich einen wirklich eisenfreien Eiweisskörper, ein eisenfreies Futter und Kohlenhydrat darzustellen, sondern ich konnte mich damit begnügen, das Futter in folgender Weise zu bereiten: 50 *gr* lösliche Stärke (Amylum solubile) wurden mit etwas kochendem Wasser verrührt, und der Reihe nach 25 *gr* Nutrose, 25 *gr* Butter und 1 *gr* Kochsalz hinzugefügt. Dann wurde der Teig knusperig gebacken. Es hatte sich im Verlauf der Versuche herausgestellt, dass die Mäuse dieses Backwerk lieber frassen, als das ungebackene, weiche, käsige Futter. Anfangs hatte ich das Futter ganz nach dem *Hall'schen* Rezept hergestellt, das folgende Zusammensetzung hat:

Caseïn . . .	37,85
Stärke . . .	28,30
Fett	30,10
$K_2 CO_3$ . . .	0,975
Na CL . . .	0,788
Ca H PO_4 . .	1,800
CMg CL_2 . .	0,187
Fette Stoffe	100,00

Die Stärke wurde zuerst zum Kleister gekocht und ihr allmählich die übrigen Bestandteile hinzugefügt, das ganze homogene Gemisch auf dem Wasserbade durch drei Stunden gekocht, bis es eine käseähnliche Beschaffenheit erhielt. Ich fand, dass diese Mischung, die nach *Hall's* Angabe von den Tieren gierig gefressen werden soll, weniger gern genommen wird, als das beschriebene, einfacher zusammengesetzte, also leichter darstellbare, gebackene Futter. (Jedenfalls sah ich mich genötigt, von der *Hall'schen* Mischung abzusehen und das einfache Futter den Mäusen zu verabreichen.) Nachdem die Periode der Verfütterung, d. h. eine Woche vorbei war, wurde mit der Metallfütterung begonnen. Es hatte sich herausgestellt, dass jede Maus täglich 2, höchstens 2,5 *gr* von dem Futter frisst. Es wurde nun nach dem angegebenen einfachen Rezept Futter gemacht, demselben die verschiedenen Metallsalze zugesetzt und alles zusammen gebacken; letztere wurden in Mengen, die ganz bestimmten Metallrationen zu entsprechen hatten, hinzugefügt. Es wurden täglich verabreicht:

Ferrum sulfuric. krystall.	0,007
Argent. nitric. krystall.	0,004
Cuprum sulfur. krystall.	0,016
Hydrarg. Kal. hyposulfur.	0,006
Niccolum sulfur. kryst.	0,007
Bismuth. nitric. kryst.	0,004
Tartar. stibiat.	0,003
Kobalt. chlorat. krystall.	0,005
Mangan. chlorat. krystall.	0,008
Plumb. acet.	0,003

Das sind im grossen ganzen ungefähr æquimoleculare Mengen.

Nach diesen Vorbemerkungen wende ich mich nun zur Beschreibung der einzelnen Versuche. Ich beginne mit der Besprechung der Eisensalzresorption, deren Verlauf ja den Ausgangspunkt für meine Versuche darstellte.

Nachdem eine Maus drei Tage lang mit Eisenfutter ernährt worden war, wurde sie zu Tode chloroformiert, die Bauchdecken aufgeschnitten, die Därme herausgenommen und kleine Stückchen von denselben abgeschnitten. Besonders wurde auf die Duodenalschleimhaut geachtet, von welcher ein Stückchen dicht am Pylorus abgeschnitten wurde, das ungefähr ein Centimeter lang war. Auch vom übrigen Darm und vom Magen wurden Stückchen genommen; sie wurden alle mit 1 % Kochsalzlösung sorgfältig abgespült und jedes in eine apparte Flasche mit der *Hall*'schen Schwefelammoniumlösung hineingebracht, wo sie 24 Stunden liegen blieben.

Es zeigte sich nun immer in allen Versuchen, ganz wie es von *Hall* und den übrigen Autoren ebenso konstatiert worden ist, eine sofortige Dunkelgrünfärbung der Duodenalschleimhaut; auch der untere Dünn- und Dickdarm wurden gewöhnlich grau oder grau-grün von dem Schwefelammonium. Der Darminhalt war hier, wie immer, auch ohne Zusatz von Schwefelammonium, wenigstens gegen das Rectum zu, schwarz gefärbt. Bei der mikroskopischen Untersuchung fand ich das von den Autoren beschriebene Bild, sowohl bei alleiniger Behandlung mit der *Hall*'schen Lösung, als auch bei Nachbehandlung mit einer Lösung, die 1,5 % Ferrocyankalium und 0,5 % Salzsäure enthielt. Ganz und gar anders und vollkommen wider Erwarten gestaltete sich nun das Resorptionsbild nach Verabreichung der andern Schwermetallsalze.

Nehmen wir als Beispiel die Versuche, die mit Silbernitrat angestellt wurden.

Verfüttert man drei Tage lang je 4 *mgr* oder auch 8 *mgr* Silbernitrat, so findet man gewöhnlich nach Schwefelammoniumbehandlung des Duodenums keinerlei Färbung und entdeckt auch mit dem Mikroskop keine deutliche Körnung des Epithels. Nur einmal sah ich nach dreitägiger Fütterung, mit der gewöhnlichen Dosis von 4 *mgr* pro Tag, das Duodenum sich deutlich grau färben und den obern Dünndarm ganz hellgrau, während der untere Dünndarm ungefärbt blieb. Bei der

mikroskopischen Untersuchung fanden sich diesmal Körnchen im Duodenalepithel. Das war aber unter einer ganzen Anzahl von Versuchen der einzige Fall, in dem eine Resorption von Silber stattgefunden zu haben schien.

Ältere Versuche von *Huët*[1]) und *Fraschetti*[2]) legten mir den Gedanken nahe, nachzusehen, ob nicht wenigstens bei lange fortgesetzter Fütterung eine Resorption sich nachweisen liesse. Die bekannten Erscheinungen des Argyrismus deuteten doch auf alle Fälle auf eine statthabende Resorption von Silbersalzen hin, und gerade der Argyrismus ist die Folge lange andauernden Silberimports in einen Organismus.

Huët fütterte vier Ratten mit Brot und Zucker, dem täglich anfangs 1—2 *mgr* Silbernitrat, später 5—6 *mgr* zugesetzt wurden. Die Tiere vertrugen das Futter gut und blieben Monate lang am Leben.

Nach vier Monaten ging dann die eine Ratte zufällig, die zweite nach sechs Monaten an einer Bronchopneumonie zu Grunde; die dritte wurde nach einem Jahr getötet und die vierte starb nach 14 Monaten unter Konvulsionen von unbekannter Ursache.

Alle vier Tiere wurden in Alkohol konserviert und dann die einzelnen Organe untersucht. Über die Befunde am Bauchfell und Darm berichtet *Huët*[3]) folgendes: „Bei Eröffnung der Bauchhöhle der drei Ratten, die das Silbernitrat am längsten genommen, fand sich übereinstimmend eine schiefergraue, fast schwarze Färbung des Duodenalmesenteriums in seiner ganzen Ausdehnung, sowie des Mesenteriumblattes der Milz, ferner des Pylorus, wo die Färbung in scharfer Abgrenzung begann, und des ganzen Duodenum, an dessen Ende nach dem Jejunum

[1]) Journal de l'Anatomie et de la Physiologie. Bd. 4. S. 408. 1873.

[2]) Untersuchungen zur Naturlehre des Menschen und der Tiere, begründet von Moleschott. Bd. XV. 1895.

[3]) Nach Schmidts Jahrbüchern der in- und ausländischen gesamten Medizin, redigiert von Prof. H. Richter und Prof. A. Winter. Jahrgang 1874. Bd. 161, S. 15.

hin sie plötzlich ohne Übergang aufhörte: der übrige Teil des Mesenterium und des Darmes hatte das gewöhnliche weisse Aussehen. Die gefärbten Partien zeigten keinerlei Strukturveränderungen. Die mikroskopische und chemische Untersuchung ergab als Ursache der schwarzen Färbung kleine ovale oder abgerundete Silberkörnchen bis zu 1 *mm* Durchmesser, vorzugsweise im Fettgewebe des Mesenterium und in der Nachbarschaft der Gefässe.“ Bei schwacher Vergrösserung sah *Huët* diese in den Zwischenräumen zwischen den einzelnen Fettzellen, zum Teil kleine eitrige Häufchen bildend: bei starker Vergrösserung dagegen reihenweise längs der Kapillaren und grössern Gefässe angeordnet, besonders an den Punkten, wo die Kapillaren anastomosieren und um die Fettzellen ein Netz mit polygonalen Maschen bilden. In den fettarmen und von den grossen Gefässen entfernteren Partien des Mesenterium fand *Huët* die Silberkörnchen auch längs der Kapillaren liegen, als ob sie aus denselben durch eine Art Ausschwitzung hervorgegangen wären. Sie liegen im Gewebe, besonders in den Zwischenräumen, zwischen den Bindegewebsfasern frei als fremde Körper. Die Färbung des Duodenum, welche auf der Schleimhautfläche stärker war als auf der Aussenseite, fand *Huët* hervorgerufen durch beträchtliche Anhäufung von reduzirten Silberkörnchen in den Darmzotten, während das Schleimhautepithel ganz normal war. Am zahlreichsten traten die Körnchen in der Spitze der Zotten auf, wurden spärlicher nach deren Basis und fanden sich nur noch spurweise im Zellgewebe unter der Schleimhaut vor.“

Aus diesem Bericht kann man schliessen, dass zwar Silber resorbiert wurde, sogar in sehr reichlichen Mengen, da die Ablagerungen zu intensiven Färbungen der Organe Anlass gaben, aber die resorbierenden Epithelien selbst waren frei von Silber, oder wohl richtiger gesagt: das Silber war in ihnen nicht mit Bestimmtheit nachzuweisen. Man muss wohl annehmen, dass das Silber nur ausserordentlich langsam und unvollkommen resorbiert wird, und dass daher nur immer Spuren im Darm-

epithel enthalten sind, die sich dem sicheren Nachweis mit dem Mikroskop entziehen. Also, ein ganz anderes Verhalten, als wie das Eisen es zeigt!

Ganz ähnlich dem *Huët*'schen Befund scheint der von *Fraschetti* zu sein.

Fraschetti[1]) verfütterte an weisse Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen und Tauben kolossale Mengen von Silbernitrat, Silbercyanid und Silberchlorid unter allmählicher Steigerung der Dosen von 1 *cgr* bis auf 10 *cgr* pro Tag. Nach Tagen oder Wochen zeigten sich Verfärbungen aller Organe. Von den Tauben z. B. berichtet *Fraschetti*, dass der Magen grauweiss, der obere Darmabschnitt ganz braun aussahen, dass das Duodenum weniger stark gefärbt war, als der Dünndarm, der tief-braun erschien. Auf dem weissen Grund der Darmschleimhaut traten die Darmzotten stark schwarz gefärbt deutlich hervor. Die Duodenalzotten zeigten eine gleichmässige braune Färbung, die nach Behandlung mit Cyankali verschwand; das Epithel dagegen wies nichts besonderes auf, und ebensowenig die Muscularis und Serosa.

Auch ich habe versucht, durch protrahierte Fütterung mit Silbernitrat eine deutliche Resorption nachzuweisen. Ich fütterte Mäuse 11, 15, 25, 30 und 42 Tage lang mit dem gewöhnlichen Silberfutter, das 4 *mgr* in der Tagesration enthielt, tötete sie und legte Stücke der verschiedenen Darmpartien in die Hall'sche Lösung, erhielt aber nie mehr als eine schwache Graufärbung der Schleimhaut.

Ich bin überzeugt, dass ich bei noch weiterer Fortsetzung der Fütterung auch die Organverfärbungen zu sehen bekommen hätte, die *Huët* und *Fraschetti* beschrieben. Jedenfalls ist nach diesen Untersuchungen zu sagen, dass die Silberresorption nicht annähernd so lebhaft stattfindet, wie die Resorption des Eisens.

---

[1]) „Über Argyrismus". Untersuchungen zur Naturlehre des Menschen und der Tiere, begründet von Moleschott. 1895. Bd. XV.

Ganz das Gleiche gilt nun für sämtliche übrige von mir untersuchte Schwermetalle.

Weder nach Fütterung von Cobaltsalz, noch nach Fütterung von Nickel-, Quecksilber-, Kupfer-, Wismuth-, Antimon- oder Blei-Verbindungen schwärzt sich die Darmschleimhaut wie bei Eisengabe in der Hallschen Lösung. Und die über Wochen ausgedehnte Zufuhr von Quecksilber, Kupfer und Nickel führte zu keinem andern Ergebnis!

Das Eisen nimmt also eine vollkommene Ausnahmestellung ein, gerade das Eisen, das der Organismus braucht!

Ich habe zu den einzelnen Versuchen nichts besonderes zu bemerken, ausser vielleicht das, dass die Faeces in allen Fällen dunkel oder direkt schwarz gefärbt waren, wohl von den im Darm gebildeten Metallsulfiden, bis auf die Faeces der Quecksilbertiere, in deren Darm sich wohl die desinficierende Wirkung des Quecksilbers geltend machte, die die Bildung von Schwefelwasserstoff hintanhielt!

Unerwähnt blieb bis hierher das Mangan. Ich sagte schon, dass seit langer Zeit die Resorption dieses Metalls besonders häufig neben der des Eisens untersucht und besprochen worden ist. Als der Weg, den das Eisen durch den Körper nimmt, noch weniger bekannt war als heute, glaubte man in dem Mangan, das dem Eisen chemisch so ähnlich ist, einen Wegweiser finden zu können. Allein sichere Resultate, die für die Resorption im Darm sprechen, wurden nicht gewonnen. Mehr erfuhr man von auf künstlichem Wege in den Körper importierten Manganverbindungen. *Kobert*[1]) wies nach, dass das Metall nach subkutaner Injektion in den Darminhalt übergeht. Auch *Cahn*[2]) fand bereits kurze Zeit nach einer intravenösen Einführung eines Mangandoppelsalzes das Metall im Magen und Darminhalt, sowie in der Wandung des Darmes, und schliesst daraus, dass Magen und Darm das Mangan

[1]) Arch. für experim. Pathol. und Pharmakol. Bd. 16.
[2]) Dieselbe Zeitschrift. Bd. 18. 1884.

secernieren: das Umgekehrte, die Aufnahme, konnte er nicht konstatieren.

Wohl zum erstenmal ist mit Sicherheit die Resorption des Mangans vom Darm aus vor kurzem von *Harnack*[1]) gezeigt worden. *Harnack* gab Kaninchen drei bis vier Wochen lang Manganpeptonat, das etwa 0,04 % Mangan enthält, und zwar in Mengen, dass die Tiere täglich etwa 2 *cgr* Mangan zu fressen bekamen, oder er gab auch 5 *cgr* Manganphosphat pro Tag. Dann wurden die Tiere getötet und ihre Organe auf Mangan untersucht, indem sie verascht wurden, die Asche mit Soda und Salpeter geschmolzen und dann mit reinstem Bleisuperoxyd und Salpetersäure gekocht wurde, wobei eine eintretende Violettfärbung (durch Permanganat) die Gegenwart von Mangan anzeigt. Wird die Violettfärbung durch die Gegenwart von Eisen oder sonst wie verdeckt, so hilft noch die Spektroskopie der Lösung, da Permanganatlösungen zwischen den Linien D und F noch in sehr grossen Verdünnungen fünf charakteristische Streifen im Spektrum geben.

Harnack fand nun, dass sämtliche Organe, trotz völliger Intaktheit des Darmes, mindestens eine ganz schwache Manganreaktion gaben; die stärkste geben Milz und Leber, die schwächste die Niere.

„Es dürfte also jetzt bewiesen sein, dass das Mangan vom Darmkanale aus bei intakter Schleimhaut resorbiert wird, wenn auch freilich nicht in Mengen, die bei wochenlang wiederholter Zufuhr genügen können, um eine subchronische Allgemeinvergiftung zu erzielen. Das kann aber in erster Linie darauf beruhen, dass der langsamen, aber stetigen Resorption eine ebenso stetige Wiederausscheidung entspricht.“

Auch in der Galle eines von zwei Patienten mit Gallenfistel, denen *Harnack* täglich 10 *gr* Manganpeptonat eingab, liess sich das resorbierte Mangan nachweisen.

Trotz dieser Ergebnisse bin ich nicht der Ansicht, dass man die Manganresorption ohne weiteres der Eisenresorption

[1]) Arch. für experim. Pathol. und Pharmakol. Bd. XLVI.

an die Seite stellen kann. Es ist nicht ohne Bedeutung, dass frühere Untersuchungen zu negativen Resultaten führten. Meiner Meinung nach verhält sich das Mangan nicht anders, als die übrigen Schwermetallsalze, mit Ausnahme des Eisens: es wird wie dieses resorbiert, aber lange nicht so leicht und reichlich, wie das Eisen, und daher bedarf es auch der verfeinerten Technik, die *Harnack* anwandte, um die kleinen aufgenommenen Mengen zu entdecken.

Zu meiner Ansicht wurde ich durch einige Versuche geführt. Zum Nachweis des Mangans im strukturell intakten Darm war die für die anderen Metalle angewandte Methode der Überführung in das Sulfid mit Schwefelammonium leider nicht zu brauchen, da das Mangansulfid nicht dunkel gefärbt ist. Ich versuchte, ob Mangansalze mit Hämatoxylin oder Indulin sich niederschlagen lassen, wie das Eisen, das ist aber nicht der Fall. Schliesslich wandte ich mich dem Wasserstoffperoxyd und dem Natriumperoxyd zu, in deren Lösungen bekanntlich aus den Mangansalzen dunkelbraunes Manganperoxyd ausgefällt wird. Bringt man die Stücke von Darm von Mäusen, die tage- und wochenlang mit Manganfutter ernährt wurden, in neutrale Wasserstoffperoxydlösung oder in 50% Alkohol, in dem man etwas Natriumperoxyd löst, so beobachtet man nie auch nur eine Spur von Braunfärbung. Ich schliesse daraus, dass, wenn Mangan vom Darm resorbiert wird, die aufgenommenen Mengen mit den unter gleichen Umständen resorbierten Mengen von Eisen gar nicht zu vergleichen sind. So reiht sich also das Mangan den übrigen Schwermetallen an, und das Eisen allein steht ihnen in Sonderstellung gegenüber. Worauf diese beruht, ist für mich fürs erste völlig unbegreiflich. Die im Anfange aufgeworfene Frage, ob die intraepitheliale Resorption von der Bindung des Eisens an Eiweiss herrührt, muss wohl verneint werden, da zwar alle von mir untersuchten Schwermetalle, einschliesslich des Eisens, sich mit Eiweiss zu verbinden vermögen, dennoch aber der Resorptionsprozess für das Eisen ein anderer ist.

als für die anderen Stoffe. Wie die intraepitheliale Resorption des Eisens zu erklären ist, darüber können erst weitere Versuche eine Entscheidung bringen.

Zusammenfassung.

Nach den Untersuchungen einer grossen Zahl von Autoren wird das Eisen in jeder Bindung vom Darm aus resorbiert, und kann innerhalb der resorbierenden Epithelien mit Schwefelammonium als Eisensulfid nachgewiesen werden. Der analoge Nachweis glückt für kein einziges sonstiges von den Schwermetallen, wenn man diese in Form eines ihrer Salze an weisse Mäuse verfüttert.

Die Schwermetalle werden also nicht, oder mindestens nicht in derselben Intensität wie das Eisen vom Darme aufgenommen.

Zur Untersuchung gelangten Verbindungen von Silber, Kobalt, Nickel, Quecksilber, Kupfer, Wismuth, Antimon, Blei und Mangan.

Am Schluss der Arbeit drängt es mich, Herrn Dr. *R. Höber*, auf dessen Anregung und unter dessen Leitung ich die vorliegende Arbeit ausgeführt habe, für sein stets reges Interesse und Beihülfe meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.